

51

Int. Cl.:

C 07 d, 51/70

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 6

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 304 155

Aktenzeichen: P 23 04 155.6

Anmeldetag: 29. Januar 1973

Offenlegungstag: 1. August 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: N-acylierte substituierte Piperazin -bzw. Homopiperazinderivate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co, 2000 Hamburg

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Leuschner, Fred, Prof. Dr., 2104 Hamburg

DT 2304155

DR.-ING. RICHARD GLAWE · DIPL.-ING. KLAUS DELFS · DIPL.-PHYS. DR. WALTER MOLL
MÜNCHEN HAMBURG MÜNCHEN

2304155

8 MÜNCHEN 26
POSTFACH 37
LIEBHERRSTR. 20
TEL. (0811) 22 65 48
TELEX 52 25 05 spez

2 HAMBURG 52
WAITZSTR. 12
TEL. (0411) 89 22 55
TELEX 21 29 21 spez

IHR ZEICHEN

IHRE NACHRICHT VOM

UNSER ZEICHEN

MÜNCHEN

A 61

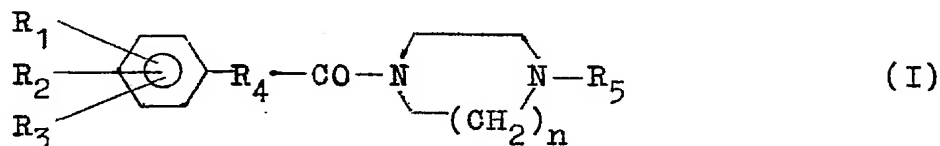
BETRIFFT:

Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermann & Co.

H a m b u r g

N-acylierte substituierte Piperazin- bzw. Homopiperazin-
derivate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

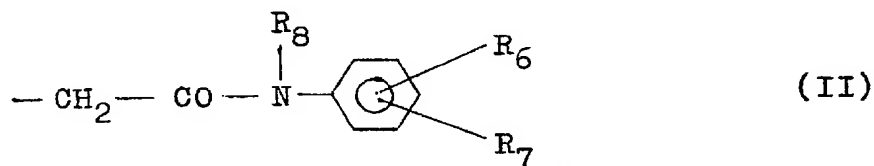
Die Erfindung betrifft N-acylierte substituierte Piperazin-
bzw. Homopiperazinderivate der allgemeinen Formel (I),



in der R_1 , R_2 und/oder R_3 Wasserstoffatome, niedere oder
höhere Alkylgruppen, Halogenatome und/oder niedere Alkoxy-
gruppen oder R_1 und R_2 Wasserstoffatome und R_3 eine m-Tri-

409831/1041

fluormethylgruppe, R_4 eine Valenzbindung, eine Methylen-, eine Äthyliden- oder eine Äthylengruppe, n die Zahl 1 oder 2, R_5 eine niedere oder höhere Alkylgruppe, eine Allyl- oder Propargylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel (II),



in welcher R_6 und/oder R_7 Wasserstoffatome, niedere oder höhere Alkyl- oder Alkoxygruppen und/oder Halogenatome oder R_6 ein Wasserstoffatom und R_7 eine m-Trifluormethylgruppe sein können und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe ist, bedeuten, sowie deren pharmazeutisch bzw. therapeutisch verträgliche Additionssalze mit Säuren und quartäre Ammoniumderivate.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der N-acylierten Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate der allgemeinen Formel (I) sowie diese Verbindungen als Wirkstoff enthaltende Arzneimittel.

Die Bezeichnung "niedere" Alkyl- bzw. Alkoxygruppen bedeutet Gruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen wie: Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl- bzw. Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy- und i-Propoxygruppen. Die Bezeichnung "höhere" Alkyl- oder Alkoxygruppen bedeutet Gruppen mit 4 bis 12

409831/1041

Kohlenstoffatomen, z.B.: geradkettige oder verzweigte Butyl-, Hexyl- und Octyl-Gruppen bzw. die entsprechenden Alkoxyderivate.

Die Halogenatome können Chlor oder Brom sein.

Wenn R_6 und/oder R_7 Halogenatome oder Wasserstoff und eine *m*-Trifluormethylgruppe bedeuten, sind die Gruppen R_1 , R_2 und/oder R_3 vorzugsweise höhere Alkyl- oder Alkoxygruppen.

In der Gruppe gemäß Formel (II) können maximal 2 Substituenten vorhanden sein.

In der allgemeinen Formel (I) können die genannten Substituenten R_1 , R_2 und R_3 in beliebigen Stellungen stehen. Wenn in der allgemeinen Formel (I) R_1 , R_2 und R_3 sämtlich Alkoxygruppen bedeuten, handelt es sich bei dem aromatischen Rest um eine 3,4,5-Trimethoxy-, -Triäthoxy-, -Tri-*n*-propoxy- oder -Tri-*n*-butoxygruppe.

Die Aroylgruppe mit den Substituenten R_1 , R_2 , R_3 bzw. R_4 in Formel (I) kann beispielsweise die folgende sein: 3,4-Dichlorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 3-Trifluormethylbenzoyl, 3-Chlorbenzoyl, 3-Methyl-4-Chlorbenzoyl, Toluyll, 3,4-Dimethylbenzoyl bzw. 4-*n*-Butylbenzoyl, 4-*n*-Hexylbenzoyl, 4-*n*-Heptylbenzoyl, 4-*n*-Octylbenzoyl, 4-*n*-Nonylbenzoyl, 4-*n*-Dodecylbenzoyl sowie 3,4-Dimethoxybenzoyl, 3,4-Diäthoxy-

benzoyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl, 3,5-Di-n-Butoxybenzoyl sowie 4-Chlorcinnamoyl, 3,4-Dimethoxycinnamoyl, 4-n-Butylcinnamoyl, 4-n-Hexylcinnamoyl, 4-n-Octylcinnamoyl, 4-n-Dodecylcinnamoyl. Wenn in diesem Aroylgruppenteil R_4 eine Äthylengruppe bedeutet, können die vorstehend genannten Substituenten ebenfalls vorhanden sein.

Falls R_5 der Formel (II) entspricht, können die Derivate der allgemeinen Formel (II) Anilin-, 4-Chloranilin-, 2,6-Dichloranilin-, 2-Chlor-6-methylanilin-, 2-Chlor-6-butylanilin-, 2,6-Dimethylanilin-, 3-m-Trifluormethylanilin-derivate oder 4-Methoxyanilin- bzw. 4-n-Octyloxyanilin-derivate oder dergleichen sein.

Additionssalze der Verbindungen der Erfindung können z.B. mit folgenden Säuren erhalten werden:

Anorganische Säuren: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäuren oder dergleichen.

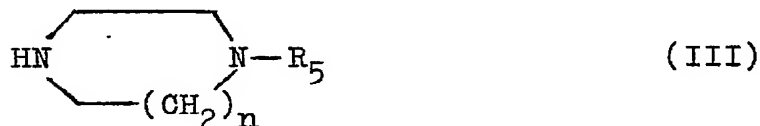
Organische Säuren: Essigsäure, Weinsäure, Benzol- bzw. Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäuren, Pamoasäure und die Säuren aus heterocyclischen Derivaten, z.B. Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Furan-2-carbonsäure oder dergleichen, oder säureartige Naturstoffe, z.B. Gerbsäure (USP XVII).

Die N-acylierten Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate der Erfindung sind wertvolle Pharmaka und eignen sich ins-

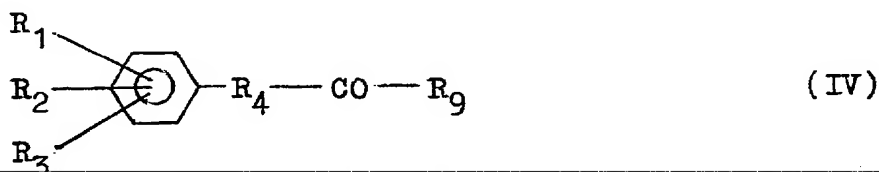
409831/1041

besondere als Kreislaufmittel zur Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen, zur Dilatation der Koronarien und Unterstützung der Herzmuskelarbeit, insbesondere bei Koronarinsuffizienz. Sie beeinflussen den ATP-, ADP-, CP-Spiegel und steigern die Anoxietoleranz des Herzens.

Die N-acylierten Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate der Erfindung können hergestellt werden, indem man ein Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der allgemeinen Formel (III)



mit einem N-acylierungsfähigen Säurederivat der allgemeinen Formel (IV)



umsetzt, in welchem R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 und n wie oben definiert sind, und R_9 ein Halogenatom, z.B. Chlor- oder Bromatom, oder eine Alkoxygruppe mit niedriger Kohlenstoffatomzahl (z.B. eine Methoxy- oder Äthoxygruppe) bedeuten. Die Reaktion wird in einem polaren und/oder apolaren Lösungsmittel oder in einer Mischung von diesen mit aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart von Basen durchgeführt. Als

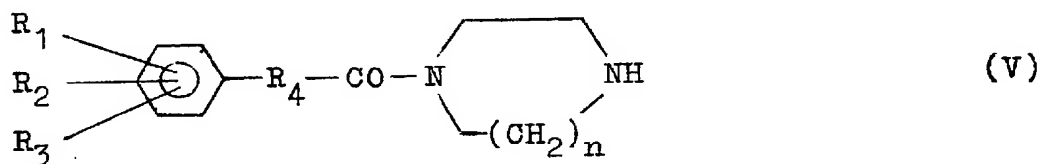
409831/1041

Basen können anorganische, z.B. Carbonate, oder aliphatische organische Basen wie Triäthylamin, Di-Isopropyl-methylamin oder dergleichen, sowie auch im Überschuß zugegebenes Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der Formel (III) verwendet werden. Wenn bei dieser Reaktion in der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) R_8 eine Alkoxygruppe bedeutet, verwendet man insbesondere das der Alkoxygruppe entsprechende Natrium- oder Kaliumalkoholat oder Natrium- bzw. Kalium-hydrid oder -amid.

Geeignete Lösungsmittel zur Ausführung der Reaktion sind beispielsweise die folgenden: Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd, Tetramethylcarbamid, Acetonitril, HMP oder Mischung derselben.

Bei der Umsetzung wird ein Reaktionspartner, vorzugsweise das Säurechlorid oder das oben erwähnte Säurederivat der allgemeinen Formel (IV), langsam unter Rühren zugetropft und erwärmt.

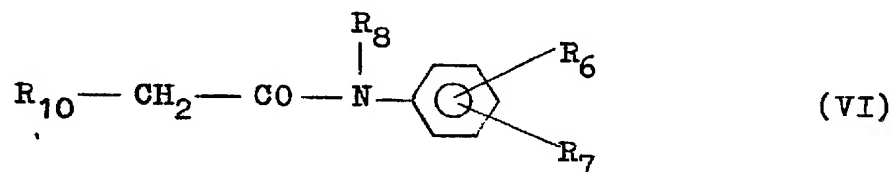
Die N-acylierten Piperazin- und Homopiperazinderivate der allgemeinen Formel (I) der Erfindung können weiterhin so hergestellt werden, daß ein N-acyliertes Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der allgemeinen Formel (V),



409831/1041

in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n die obigen Bedeutungen zukommen, am sekundären Stickstoffatom alkyliert wird. Dieses Verfahren kommt in Frage, wenn in der allgemeinen Formel (I) R_5 eine Alkyl-, Allyl- oder eine Propargylgruppe bedeutet. Besonders geeignete Verbindungen sind dafür die Alkyl-, Allyl- oder Propargylhalogenide. Die Reaktion wird in einem apolaren Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart von polaren und/oder aprotischen Lösungsmitteln und in Gegenwart von Basen wie Carbonaten, organischen Basen, insbesondere aliphatischen Aminen oder auch im Überschuß des Piperazin- bzw. Homopiperazinderivates, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumjodid durchgeführt. Die bevorzugten Lösungsmittel, die Ausführung der Reaktion und die Anwendung der Basen sind oben schon beschrieben worden.

Die N-acylierten Derivate des Piperazins bzw. Homopiperazins der allgemeinen Formel (I) der Erfindung können weiterhin so hergestellt werden, daß ein N-acyliertes ~~Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der allgemeinen Formel (V)~~ mit einem Halogenacetylderivat der allgemeinen Formel (VI)



umgesetzt wird, wobei R_6 , R_7 und R_8 wie oben definiert sind und R_{10} ein Halogenatom, z.B. Chlor, bedeutet. Die Ausführung

der Reaktion sowie die verwendeten Lösungsmittel und Basen sind bereits oben erläutert. Im allgemeinen ist es vorteilhaft, bei der Ausführung der Reaktion einen Partner im Überschuß zu verwenden.

Die N-acylierten Derivate des Piperazins bzw. Homopiperazins der allgemeinen Formel (I) können weiterhin so hergestellt werden, daß ein Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat, in dem R_4 eine Äthylidengruppe bedeutet, in Alkoholen in Gegenwart von Katalysatoren in an sich bekannter Weise hydriert wird. Geeignete Katalysatoren sind Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, auf Aluminiumoxyd oder auf Silicagel. Statt Palladium können andere geeignete Edelmetallkatalysatoren, z.B. Platin, verwendet werden. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung in der unten beschriebenen Weise aufgearbeitet. Bei dieser Methode wird ein Endprodukt der allgemeinen Formel (I) erhalten, in welcher R_4 eine Äthylengruppe ist. Diese Produkte können selbstverständlich nur dann hergestellt werden, wenn in den Formeln (IV) bzw. (V) R_4 eine Äthylidengruppe ist.

Die N-acylierten Derivate des Piperazins bzw. Homopiperazins der allgemeinen Formel (I), in der R_5 eine höhere Alkylgruppe, jedoch kein Allyl oder Propargyl ist, können weiterhin so hergestellt werden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit Oxogruppen enthaltenden Verbindungen, beispielsweise mit Aldehyden, reduktiv alkyliert werden.

409831/1041

Diese Reaktion kann man in Gegenwart von selbst reduktiv wirkenden organischen Mitteln, z.B. Ameisensäure, nach der Methode von CLARKE und ESCHWEILER oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Metallkatalysatoren unter Überdruck ausführen.

Die Aufarbeitung des nach diesen Methoden erhaltenen Reaktionsgemisches geschieht wie folgt: Gegebenenfalls vorhandene unlösliche Rückstände, z.B. unreaktierte Alkylhalogenide oder Basen, Katalysatoren, deren Träger oder dergleichen werden abfiltriert bzw. im Vakuum eingedampft und mit Wasser verdünnt. Das Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat wird durch Filtration isoliert und umkristallisiert. Im allgemeinen sind die Verbindungen der Erfindung feste Produkte. Wenn diese Verbindungen ölig sind, werden sie vorzugsweise in Lösungsmitteln, z.B. Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform, Trichloräthylen oder dergleichen oder Äther, vorzugsweise Di-Isopropyläther, aufgenommen. Diese Lösungen werden mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, mit ~~üblichen Trockenmitteln, z.B. Kaliumcarbonat, Natrium- oder~~ Magnesiumsulfat oder dergleichen, getrocknet und dann nach dem Abfiltrieren eingedampft. Die Reinigung der Rohprodukte kann durch Umkristallisieren der Basen oder der Additionssalze oder im Falle der Basen durch Kurzwegdestillation im Hochvakuum erfolgen.

Die Additionssalze werden in üblicher Weise hergestellt, und zwar durch Lösen der Base in Alkohol, gegebenenfalls unter

409831/1041

Erwärmen, und Zugabe einer alkoholischen Lösung der Säure oder der Lösung der Säure in Dimethylformamid oder Tetramethylcarbamid. Die Salze kristallisieren meistens von selbst, insbesondere beim Abkühlen. Durch Zugabe von apolaren Lösungsmitteln, z.B. Äther oder dergleichen, kann man die Ausscheidung der Additionssalze beschleunigen.

Die quartären Ammoniumderivate der Verbindungen der Erfindung können durch Alkylierung der Basen mit üblichen Alkylierungsmitteln wie Methyljodid, Äthylbromid, Benzylchlorid od. dgl. erhalten werden, soweit dies aus sterischen Gründen möglich ist.

Im folgenden wird die Herstellung der Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate der Erfindung anhand einiger Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

N-n-Butyl-N'-3,5-dimethylbenzoylpiperazin

14,1 g N-n-Butylpiperazin werden in 125 ml Toluol/Dimethylformamid (1:1) gelöst. Dazu werden 8 g Kaliumcarbonat gegeben. Dann werden 20 g (statt 16,9) 3,5-Dimethylbenzoylchlorid unter Rühren zugetropft. Danach wird 1 Stunde bei Wasserbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird

409831/1041

mit 150 ml Chloroform aufgenommen und mit 3 x 75 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Das in 86 %iger Ausbeute erhaltene Produkt schmilzt bei 139°C. Das Hydrochlorid hat einen Schmelzpunkt von 242 - 244°C.

Beispiel 2

Anstelle der in Beispiel 1 angegebenen 14,1 g N-n-Butylpiperazin werden 28,5 g eingesetzt, wobei jedoch kein Kaliumcarbonat verwendet wird. 150 ml Benzol dienen als Lösungsmittel. Das Reaktionsgemisch wird bei Wasserbadtemperatur mehr als 6 Stunden gerührt, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Danach wird mit 3 x 75 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird unter Eiskühlung mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und erneut mit 5 x 50 ml Chloroform ausgeschüttelt.

Nach dem Trocknen der Chloroformphase mit Kaliumcarbonat wird filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Das in 79 %iger Ausbeute erhaltene Produkt weist einen Schmelzpunkt von 139°C auf.

Beispiel 3

N-n-Hexyl-N'-3,4,5-trimethoxybenzoylpiperazin

16,9 g N-n-Hexylpiperazin werden in 200 ml Benzol/Di-

409831/1041

methyiformamid (3:2) gelöst und mit 12 ml Triäthylamin versetzt. Dazu werden 23,5 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid unter Rühren langsam zugetropft. Danach wird 6 Stunden lang bei Wasserbadtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dann wird mit 5 x 125 ml Chloroform extrahiert, die Chloroformphase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert. Das in 72 %iger Ausbeute erhaltene Produkt schmilzt bei 144°C.

Es wurden die folgenden Additionssalze hergestellt:

Hydrochlorid, Schmelzpunkt 257°C,

Monophosphat, Schmelzpunkt über 300°C (Zers.),

Nicotinat (durch Umsetzung der Base in Alkohol mit Nicotinsäure), Schmelzpunkt über 290°C (Zers.).

Beispiele 4 - 16

Die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen wurden in der in Beispiel 3 beschriebenen Weise hergestellt.

409831/1041

Tabelle 1

Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	R ₅	Ausb. %	Schmelz- punkt. Base	Salz	Schmelzpunkt des Salzes
4	3-Cl	4-Cl	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	60	106	HCl	237
5	3-Cl	4-CH ₃	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	52	144	HBr	288
6	3-CF ₃	H	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	49	166	HCl	300 (Zers.)
7	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	46	121	HCl	288
8	4-n-C ₅ H ₁₁	H	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	65	106	HCl	292
9	4-n-C ₆ H ₁₃	H	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	70	117	HCl	273
10	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	51	128	HCl	300 (Zers.)
11	4-n-C ₁₀ H ₂₁	H	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	44	136	HCl	300 (Zers.)
12	4-n-C ₄ H ₉	3-Cl	H	-	1	n-C ₆ H ₁₃	39	126	HCl	300 (Zers.)
13	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	1	n-C ₈ H ₁₇	66	137	HCl	300
14	3-Cl	4-Cl	5-Cl	-	1	n-C ₈ H ₁₇	52	Ü	HBr HCl	292 288
15	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	1	C ₃ H ₅ (Allyl)	60	Ü	HCl	251
16	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	1	C ₃ H ₃ (Fronagyl)	46	100-106	HCl	205

-13-

2304155

409831/1041

Die bei den obigen Beispielen verwendeten, der allgemeinen Formel (V) entsprechenden Säuren bzw. Säurechloride sind entweder in der Literatur beschrieben oder man kann die Säurechloride in an sich bekannter Weise mittels Thionylchlorid herstellen (Beispiel 13, 17; Sdp. $121^{\circ}\text{C}/6\text{ mm}$).

Beispiel 17

N-Methyl-N'-4-n-Octylbenzoylhomopiperazin

22,6 g N-Methyl-homopiperazin werden in 175 ml Benzol/Dimethylformamid (3:2) gelöst und mit 12 ml Triäthylamin versetzt. Dazu werden unter Rühren 28 g (statt 25,3) n-Octylbenzoylchlorid zugetropft. Bei Wasserbadtemperatur wird 6 Stunden weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 200 ml Wasser aufgenommen. Danach extrahiert man das Produkt, trocknet mit Magnesiumsulfat oder Kaliumcarbonat, filtriert und dampft das Extraktionsmittel ein. Die Umkristallisation des Produktes ist schwierig, sein Schmelzpunkt liegt etwa bei 98°C . Das Produkt wird daher im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert, Sdp. $112 - 120^{\circ}\text{C}$. Die Ausbeute beträgt 72 %.

Weiterhin wurden die folgenden Additionssalze hergestellt:
Hydrochlorid, Schmelzpunkt 188°C (Methanol),
Citrat, Schmelzpunkt etwa $120 - 130^{\circ}\text{C}$,
Naphthalin-2-sulfonat, Schmelzpunkt $181 - 183^{\circ}\text{C}$,

Nicotinat, Schmelzpunkt etwa 285 - 288°C (Zers.).

Das Tannat kann durch Reaktion des Produktes mit Gerbsäure in wässrig-alkoholischer Lösung erhalten werden. Dazu löst man 3,16 g der Base in 75 ml heißem Alkohol und versetzt mit 9,5 g Gerbsäure. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft. Wegen des Gerbsäureanteils ist das so erhaltene Produkt chemisch nicht exakt identifizierbar. Es ist relativ schwer löslich, zeigt jedoch bei oraler Verabreichung eine langanhaltende Wirkung.

Beispiele 18 - 26

Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen können in der in Beispiel 3 beschriebenen Weise erhalten werden.

4098317/1541

Tabelle 2

Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	Ausb. %	Schmelz- punkt d. Base	Salz	Schmelz- punkt des Salzes
18	4-i-C ₄ H ₉	H	H	-	n-C ₆ H ₁₃	2	62	112	HCl	196
19	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	n-C ₆ H ₁₃	2	58	121	HCl	151
20	4-n-C ₆ H ₁₃	H	H	-	n-C ₆ H ₁₃	2	49	98	HCl	170 - 150
21	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	n-C ₆ H ₁₃	2	44	72	HCl	160 - 165
22	4-n-C ₁₂ H ₂₅	H	H	-	n-C ₆ H ₁₃	2	38	70	HCl	170
23	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	n-C ₈ H ₁₇	2	66	72-75	HCl	150 - 160
24	4-n-C ₅ H ₁₁	H	H	-	n-C ₈ H ₁₇	2	66	78	HCl	120
25	4-n-C ₆ H ₁₃	H	H	-	n-C ₈ H ₁₇	2	49	61	HCl	115
26	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	n-C ₈ H ₁₇	2	46	61	HCl	98 - 102

409831/1041

2304155

Beispiel 27

72 g N-(2,6-Dichloranilin)-acetyl-piperazin werden in 500 ml Toluol/Dimethylformamid (3:2) gelöst und mit 25 ml Triäthylamin versetzt. Dazu werden unter Rühren 64 g 4-n-Octylbenzoylchlorid, gelöst in 100 ml Benzol, zugetropft. Danach wird das Reaktionsgemisch noch 5 Stunden lang weitergerührt, und zwar anfangs bei Zimmertemperatur und später bei Wasserbadtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend eingedampft, filtriert, mit 200 ml Benzol verdünnt und erneut eingedampft. Der Rückstand wird in 1 Liter Wasser aufgenommen, eine halbe Stunde gerührt und schließlich 5 x mit 200 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Das in 74 %iger Ausbeute erhaltene Produkt weist einen Schmelzpunkt von 128°C auf.

Es wurden die folgenden Additionssalze hergestellt:

Hydrochlorid, Schmelzpunkt 247°C,

Hydrobromid, Schmelzpunkt 292°C (Zers.).

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte N-(2,6-Dichloranilin)-acetyl-piperazin wird aus N-Benzylpiperazin und N-Chloracetyl-2,6-xylidin hergestellt, und zwar in benzolischer Lösung in Gegenwart von Triäthylamin. Das auf diese Weise in 72 %iger

4098317104-1

Ausbeute erhaltene Produkt weist einen Schmelzpunkt von 144°C auf. Die Benzylgruppe wird bei 40°C in einem Niederdruckautoklaven bei 5 - 7 atü in einer Wasserstoffatmosphäre durch Dehydrierung abgespalten. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Das in 92 %iger Ausbeute erhältliche Produkt weist einen Schmelzpunkt von 117°C auf.

Die analogen Ausgangsderivate der allgemeinen Formel (III) können in der vorstehend beschriebenen Weise hergestellt werden. Ihre physikalischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

409831/1041

- 18 -

Tabelle 3

Beispiel	n	R ₆	R ₇	Ausbeute %	Schmelzpunkt
27/a	1	2-Cl	6-OH ₃	71	139
27/b	2	2-Cl	6-Cl	46	157
27/c	2	2-Cl	6-OH ₃	49	166
27/d	2	2-CH ₃	6-CH ₃	57	144
27/e	1	H	3-CF ₃	62	155
27/f	2	H	3-CF ₃	64	159
27/g	1	3-Cl	4-Cl	58	169
27/h	1	H	4-Cl	60	180

19

2304155

409831/1041

Beispiel 28

N-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-piperazin-N'-[α -acetyl-(2-chlor-6-methyl)-anilid]

26,8 g N-(2-Chlor-6-methylanilin)-acetylpiperazin (Beispiel 27 a) werden in 175 ml Benzol/Dimethylformamid (3:2) gelöst und mit 10 ml Triäthylamin versetzt. Dazu werden unter Rühren tropfenweise 23,1 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, gelöst in 75 ml Benzol, gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird 6 Stunden weitergerührt, und zwar anfangs bei Zimmertemperatur und später bei Wasserbadtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend eingedampft, mit 200 ml Benzol verdünnt, erneut eingedampft und eine halbe Stunde mit 250 ml Wasser gerührt. Das Gemisch wird mit 5 x 75 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das in 73 %iger Ausbeute erhaltene Produkt weist einen Schmelzpunkt von 134°C auf. Das Hydrochlorid schmilzt bei 234°C.

Beispiel 29

Anstelle des in Beispiel 28 beschriebenen Triäthylamins wird mit 8 ml Diisopropylmethylanilin gearbeitet. Das in 75 %iger Ausbeute erhaltene Produkt schmilzt bei 134°C und zeigt in Mischung mit dem nach Beispiel 28 erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktsdepression.

409831/1041

Beispiel 30

Anstelle des in Beispiel 28 verwendeten Chloroforms wird mit Trichloräthylen ausgeschüttelt. Die Ausbeuten sind praktisch gleich und betragen 72 bzw. 76 %.

Beispiele 31 - 41

Analog zu den Beispielen 28 - 30 werden die in der folgenden Tabelle 4 zusammengefaßten Verbindungen erhalten.

409831/1041

Tabelle 4

Analog, wie in den Beispielen 28-30, können die der allgemeinen Formel (I) entsprechenden Derivate hergestellt werden:

Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅ (Formel (II))		n	Ausbeute %	Smp. °C	Salz	Spitz-Smp. °C
					R ₆	R ₇					
31	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	2-Cl	6-Cl	1	58	152	HCl	239
32	4-n-C ₆ H ₁₃	H	H	-	2-Cl	6-CH ₃	1	59	148	HCl	197
33	4-i-C ₄ H ₉	H	H	-	2-Cl	6-Cl	1	62	141	HCl	241
34	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	2-CH ₃	6-CH ₃	1	66	156	HCl	199
35	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	-	2-Cl	6-CH ₃	2	46	136	HBr	243
36	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	-	2-Cl	6-Cl	2	40	160	HBr	257
37	4-Cl	H	H	-	2-Cl	6-CH ₃	2	43	157	HBr	252
38	3-CF ₃	H	H	-	2-Cl	6-CH ₃	2	46	129	HBr	285 ca. (Zers.)
39	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	3-CF ₃	H	2	39	124	HBr	283
40	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	4-Cl	H	2	52	136	HBr	298 ca. (Zers.)
41	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	-	2-CH ₃	6-CH ₃	2	59	147	HBr	285 ca. (Zers.)

409831/1041

2304155

Beispiel 42N-Methyl-N'-(4-n-butylcinnamoyl)-piperazin

20 g N-Methylpiperazin (wasserfrei) werden in Dimethylformamid/Benzol (4:1) gelöst und mit 20 ml Triäthylamin versetzt. Dazu werden 50 g (statt 44,5) 4-n-Butylcinnamoylchlorid tropfenweise unter Rühren zugegeben, und zwar anfangs bei Zimmertemperatur und später bei Wasserbadtemperatur. Nach Beendigung der Zugabe wird bei Wasserbadtemperatur 6 Stunden weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum stark eingedampft, mit 200 ml Benzol verdünnt und erneut eingedampft. Diese Operation wird zweimal wiederholt. Das in 72 %iger Ausbeute erhaltene Rohprodukt wird aus Methanol/Äthanol umkristallisiert. Das Produkt schmilzt bei 124°C, der Schmelzpunkt des Hydrochlorids ist 234 - 236°C.

Beispiele 43 - 51

Die in der folgenden Tabelle 5 zusammengefaßten Verbindungen werden in der in Beispiel 42 beschriebenen Weise erhalten.

Tabelle 5

Entsprechend werden diese Analoge hergestellt:

Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	Ausb. %	Smn. Base (°C)	Salz	Smn. Salz (°C)
43	4-n-C ₄ H ₉	H	H	CH = CH	C ₂ H ₅	1	57	112	HCl	285
44	4-n-C ₄ H ₉	H	H	CH = CH	CH ₃	2	62	121	HCl	235
45	4-n-C ₆ H ₁₃	H	H	CH = CH	n-C ₄ H ₉	1	73	98	HCl	219
46	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	CH = CH	n-C ₆ H ₁₃	1	66	88	HCl	233
47	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	CH = CH	C ₃ H ₅ (Allyl)	1	66	100	HCl	~ 280 (Zers.)
48	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	CH = CH	C ₃ H ₃ (nonar- gyl)	1	68	115	HCl	~ 250 (Zers.)
49	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	CH = CH	n-C ₈ H ₁₇	1	72	Ü	HCl ¹⁾	~ 195 - 200
50	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	CH = CH	CH ₃	1	74	Ü	HCl ²⁾	~ 205
51	3-CH ₃	4-CH ₃	5-CH ₃	CH = CH	CH ₃	1	44	113	HCl	255

1) Weitere Salze: Natrium-2-sulfonat 300
Embonat (um 95%ig) 300

2) Weitere Salze: HBr 242 ; Citrat: undefinitiv, um 100 ; Monophosphat 290 (Zers.)

2304155

409831/2041

Die als Ausgangsprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Erfindung gegebenenfalls benötigten Zimtsäurederivate kann man aus der Literatur bekannten Aldehyden nach der Methode von Perkin oder nach der modifizierten Perkin-Methode (Org. Reactions Vol. 1, S. 210) oder aus 4-Alkylbenzylhalogeniden mittels der Urotropin-Methode herstellen. Die nach diesen Methoden hergestellte 4-n-Butylzimtsäure weist einen Schmelzpunkt von etwa 98°C auf. Aus dieser Säure kann mittels Thionylchlorid das Säurechlorid in 98 %iger Ausbeute hergestellt werden, das schwer destillierbar ist. Das aus 4-n-Octylbenzylchlorid über den entsprechenden, nicht isolierten Benzaldehyd in 76 %iger Ausbeute erhältliche Zimtsäurederivat schmilzt bei 108°C. Sein Säurechlorid ist in einer Stickstoffatmosphäre destillierbar (Sdp. 112°C/6 mm). Die N-substituierten Piperazine sind in der Literatur beschrieben bzw. aus N-Carbäthoxypiperazin durch Reaktion mit Allyl- bzw. Propargylbromid und anschließender vorsichtiger Hydrolyse erhältlich.

Beispiel 52

N-Methyl-N'-(4-n-octylphenylpropionyl)-piperazin

6,84 g nach Beispiel 50 hergestelltes N-Methyl-N'-(4-n-octylcinnamoyl)-piperazin-hydrochlorid werden bei 40°C in Methanol mit einem Pd (5 %)/C-Katalysator in einem Rührapparat in üblicher Weise hydriert. Nach Abkühlen des Reak-

409831/23041

tionsgemisches und Abfiltrieren des Katalysators erhält man das Produkt als Hydrochlorid, das aus Alkohol/Methanol umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 239°C aufweist.

Beispiel 53

N-Methyl-N'-(4-n-octylcinnamoyl)-piperazin

16,3 g N-(4-n-Octylcinnamoyl)-piperazin (hergestellt aus N-Carbäthoxy-piperazin durch Umsetzung mit 4-n-Octylcinnamoylchlorid in Gegenwart von Diisopropylmethylamin und anschließender schonender Hydrolyse in Gegenwart eines Acetatpuffers; Ausbeute 38 %) werden in 200 ml Tetramethylcarbamid gelöst und mit 7 g Kaliumcarbonat versetzt. Dazu werden 10 ml (statt 7 g) Methyljodid langsam zugetropft. Danach wird 4 Stunden bei Wasserbadtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, in 100 ml Wasser aufgenommen, mit 2 x 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, alkalisch gemacht und schließlich das Produkt mit Diisopropyläther isoliert. Das in das Hydrochlorid übergeführte Rohprodukt ist dünnschichtchromatographisch nicht völlig einheitlich. Es wird daher unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle aus Methanol umkristallisiert. Es weist einen Schmelzpunkt von etwa 205°C auf. Das Naphthalin-2-sulfonat schmilzt bei 273 - 275°C.

Beispiel 54

Aus 15,1 g N-(n-4-Hexylcinnamoyl)-piperazin in Gegenwart von 0,1 g Natriumjodid kann mit n-Butylbromid in der in Beispiel 53 beschriebenen Weise das dem Beispiel 45 entsprechende Produkt in einer Ausbeute von 52 % erhalten werden. Die Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der unabhängig voneinander hergestellten Verbindungen sind identisch.

Beispiel 55

Aus 16,3 g N-(n-4-Octylcinnamoyl)-piperazin in Gegenwart von 0,1 g Natriumjodid kann in der in Beispiel 53 beschriebenen Weise mit Allylbromid das in Beispiel 47 beschriebene Produkt in einer Ausbeute von 48 % erhalten werden. Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der unabhängig voneinander hergestellten Derivate sind identisch.

Beispiel 56

16,3 g N-(n-Octylcinnamoyl)-piperazin werden mit 75 ml Ameisensäure und 1 ml Formaldehyd auf dem Wasserbad 24 Stunden erwärmt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches wird mit Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und mit Diisopropyläther extrahiert. Man erhält das in Beispiel 50 beschriebene Produkt in 32 %iger Ausbeute.

409831/1041

Beispiel 57

Das für dieses Beispiel verwendete Ausgangsprodukt, N-(4-n-Octylbenzoyl)-piperazin, Schmelzpunkt etwa 240°C, kann nach der in Beispiel 53 beschriebenen Weise aus 4-n-Octylbenzoylchlorid und Piperazin hergestellt werden. Das Ausgangsprodukt kann jedoch auch erhalten werden, indem man N-Benzylpiperazin mit 4-n-Octylbenzoylchlorid in DMF umsetzt. Das dabei erhaltene Zwischenprodukt, N-Benzyl-N'-(4-n-Octylbenzoyl)-piperazin, wird nicht gereinigt, sondern lediglich mit Alkohol gewaschen und anschließend in Methanol (50-facher Überschuß) bei 100°C mit Pd (5 %)/C als Katalysator im Rührautoklaven entbenzyliert. Die Ausbeute beträgt 70 %.

30,1 g in der obigen Weise erhaltenes N-(4-n-Octylbenzoyl)-piperazin wird nach der Methode von Clarke und Eschweiler N-methyliert. Das Reaktionsprodukt wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Die Ausbeute an N-(4-n-Octylbenzoyl)-N'-methylpiperazin beträgt 72 %. Das Hydrochlorid des Produktes weist einen Schmelzpunkt von 205 - 206°C auf.

Beispiel 58N-(4-n-Octylbenzoyl)-N'-äthylpiperazin

15 g N-(4-n-Octylbenzoyl)-piperazin werden in 250 ml Alkohol gelöst und mit 5 g Acetaldehyd versetzt. Das Reak-

409831/1041

tionsgemisch wird in Gegenwart von Raney-Nickel bei einem Überdruck des Wasserstoffs in einem Schüttelautoklaven hydriert. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird in der in den obigen Beispielen mehrfach beschriebenen Weise aufgearbeitet. Das in 42 %iger Ausbeute erhältliche Produkt weist einen Schmelzpunkt von 188°C auf. Das Additionssalz mit p-Toluolsulfonsäure schmilzt bei 288 - 294°C.

Beispiel 59

30,1 g N-(n-Octylbenzoyl)-piperazin in 250 ml Benzol/Dimethylformamid (3:1) werden mit 10 ml Triäthylamin versetzt. Dazu werden 19,8 g N-(α -Chloracetyl)-2,6-dimethylanilin langsam zugegeben. Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsproduktes in der oben beschriebenen Weise wird die gewünschte Verbindung als Base mit einer Ausbeute von 62 % und einem Schmelzpunkt von 202°C erhalten. Das Hydrochlorid weist einen Schmelzpunkt von 310°C (Zers.) auf.

Beispiele 60 - 65

In der in Beispiel 59 beschriebenen Weise können die in Tabelle 6 zusammengefaßten Verbindungen der Beispiele 60 - 65 erhalten werden.

409831/1041

Tabelle 6

Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	R ₅ (Formel (II))		Ausbeute %	Schmelzp. Base °C	Salz	Smp. (Salz) °C
						R ₆	R ₇				
60	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	1	2-Cl	6-CH ₃	61	123	HCl	ca. 298
61	4-n-C ₈ H ₁₇	H	H	-	1	2-Cl	6-Cl	70	136	HCl	292
62	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	1	2-CH ₃	6-CH ₃	62	155	HCl	266 (Zers.)
63	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	2	2-CH ₃	6-CH ₃	55	142	HCl	288 (Zers.)
64	4-n-C ₄ H ₉	H	H	CH = CH	1	2-CH ₃	6-CH ₃	48	128	HCl	275 (Zers.)
65	4-n-C ₄ H ₉	H	H	-	1	H	4-O-n-C ₈ H ₁₇	29	130	HBr	290 (Zers.)

2304155

409831/1041

Beispiel 66

Dieses Beispiel ist eine Modifikation der Beispiele 53, 54, 55 und 59. In Benzol als Lösungsmittel werden die als Ausgangsprodukte dienenden Piperazinderivate in Molverhältnissen von 1:1 mit Natriumalkoholat, Natriumhydrid oder Natriumamid umgesetzt und anschließend mit Methyljodid, Butylbromid bzw. mit den substituierten N-Chloracetylxylylinderivaten umgesetzt. Die Ausbeuten sind hier um 5 - 8 % besser. Die so erhaltenen Produkte sind mit den unabhängig hergestellten Verbindungen nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch.

Beispiel 67N-Methyl-N'-(4-n-octylbenzoyl)-homopiperazin

11,3 g N-Methylhomopiperazin werden in 150 ml Toluol aufgenommen und mit 0,05 g Natriumhydrid oder Natriumamid versetzt. Zu dem Reaktionsgemisch werden 25 g (ca. 100 % Überschuß) 4-n-Octylbenzoesäuremethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einer Apparatur für die azeotrope Entwässerung 30 Stunden lang gekocht. Die abgekühlte organische Lösung wird mit 10-%iger Salzsäure (10 x 50 ml) ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wird danach mit 200 ml Äther ausgeschüttelt; der organische Extrakt wird weitgehend eingedampft. Das Hydrochlorid des so erhaltenen Rohproduktes weist einen

4098317³¹1041

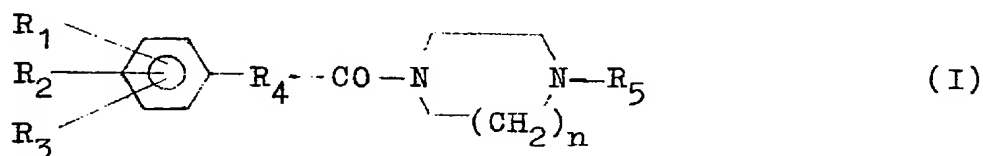
Schmelzpunkt von 182 - 183°C auf. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmelzpunkt auf 187 - 188°C. Das so erhaltene Produkt ist identisch mit der im Beispiel 17 beschriebenen Verbindung.

Beispiel 68

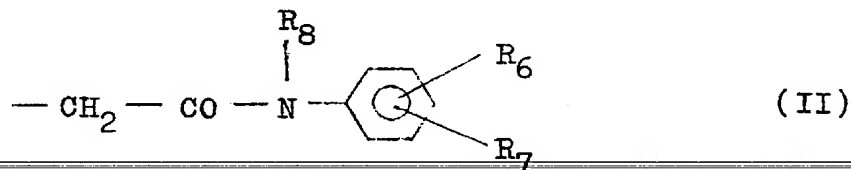
N-(3-Trifluormethylbenzoyl)-N'-[α -acetyl-2,6-dichloranilid]-homopiperazin kann aus N-[α -acetyl-2,6-dichloranilid]-homopiperazin und m-Trifluorbenzoylchlorid in der in Beispiel 3 beschriebenen Weise erhalten werden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

(1) N-acylierte substituierte Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate der allgemeinen Formel (I),



in der R_1 , R_2 und/oder R_3 Wasserstoffatome, niedere oder höhere Alkylgruppen, Halogenatome und/oder niedere Alkoxygruppen oder R_1 und R_2 Wasserstoffatome und R_3 eine m-Trifluormethylgruppe, R_4 eine Valenzbindung, eine Methylen-, eine Äthyliden- oder eine Äthylengruppe, n die Zahl 1 oder 2, R_5 eine niedere oder höhere Alkylgruppe, eine Allyl- oder Propargylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel (II),



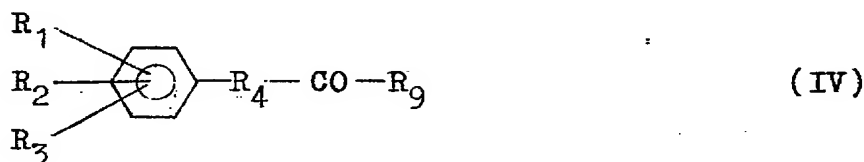
in welcher R_6 und/oder R_7 Wasserstoffatome, niedere oder höhere Alkyl- oder Alkoxygruppen und/oder Halogenatome oder R_6 ein Wasserstoffatom und R_7 eine m-Trifluormethylgruppe sein können und R_8 ein Wasserstoffatom oder eine niedere

Alkylgruppe ist, bedeuten, sowie deren pharmazeutisch bzw. therapeutisch verträgliche Additionssalze mit Säuren und quartäre Ammoniumderivate.

2. Verfahren zur Herstellung N-acylierter Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der allgemeinen Formel (III)

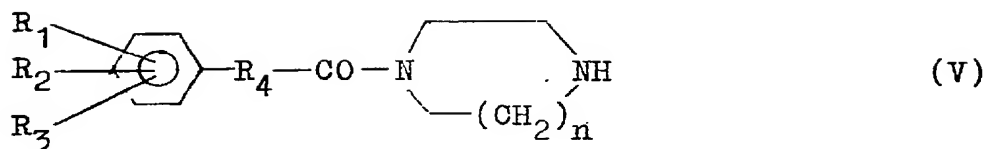


mit einem N-acylierungsfähigen Säurederivat der allgemeinen Formel (IV)



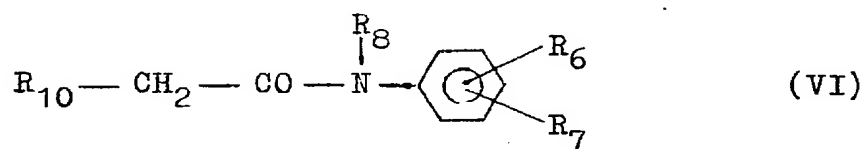
umsetzt, wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und n wie oben definiert sind und R_9 ein Halogenatom oder eine niedere Alkoxygruppe bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung N-acylierter Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein N-acyliertes Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der allgemeinen Formel (V)



am sekundären Stickstoffatom alkyliert, wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und n wie oben definiert sind.

4. Verfahren zur Herstellung N-acylierter Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein N-acyliertes Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der allgemeinen Formel (V) mit einem Halogenacetylderivat der allgemeinen Formel (VI)



umsetzt, wobei R_6 , R_7 und R_8 wie oben definiert sind und R_{10} ein Halogenatom, z.B. Chlor, bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung N-acylierter Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in welcher R_4 eine Äthylidengruppe bedeutet, in an sich bekannter Weise hydriert.

6. Verfahren zur Herstellung N-acylierter Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein N-acyliertes Piperazin- bzw. Homopiperazinderivat der obigen allgemeinen Formel (V) mit Oxogruppen enthaltenden Verbindungen reduktiv alkyliert.

7. Arzneimittel, enthaltend die N-acylierten Piperazin- bzw. Homopiperazinderivate der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch bzw. therapeutisch verträglichen Additionssalze mit Säuren oder quartären Ammoniumderivate als Wirkstoff, sowie gegebenenfalls übliche Trägersubstanzen und/oder Verdünnungsmittel.